



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO FARMACOTÉCNICO DE
DISTINTAS FORMULACIONES DE RANITIDINA
EN EL MERCADO ESPAÑOL**

Autor: Cristina Ayuso Galán

D.N.I.: 05315786-A

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
<u>RANITIDINA. SÍNTESIS DE LA MATERIA PRIMA.</u>	2
<u>MEDICAMENTOS DE REFERENCIA Y ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA</u>	4
<u>EXCIPIENTES DE COMPRIMIDOS Y BIOEQUIVALENCIA.</u>	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.	8
RESULTADOS	9
TABLA 1	12
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXO	18
TABLA 2	18
TABLA 3	18
TABLA 4	18
TABLA 5	18

ESTUDIO FARMACOTÉCNICO DE DISTINTAS FORMULACIONES DE RANITIDINA EN EL MERCADO ESPAÑOL

Resumen

Actualmente los genéricos representan un alto porcentaje de los medicamentos registrados en la AEMPS, en el caso de la ranitidina suponen aproximadamente un ochenta por ciento. Esta gran variedad de genéricos con un mismo principio activo nos da la oportunidad de realizar una comparativa de las distintas formulaciones donde los excipientes son los protagonistas y donde se puede observar el distinto empleo de estos en función de si el cristal empleado en la materia prima de ranitidina es el polimorfo I ó el II.

A partir de una revisión bibliográfica que incluyó artículos científicos y bases de datos como la AEMPS, se recopilaron los excipientes empleados en las formulaciones genéricas de ranitidina que se encontraban comercializadas. Se estudiaron los diferentes tipos de excipientes y sus combinaciones. Observamos que a pesar de que inicialmente el método de obtención de los comprimidos era mayoritariamente por compresión directa a partir del polimorfo tipo II la tendencia actual por parte de los laboratorios es pasar a una compresión previa aglutinación donde se incorpora la povidona como aglutinante. Posiblemente las continuas bajadas de los precios de venta al público de la ranitidina han obligado a los laboratorios a cambiar sus distribuidores de materia prima prefiriendo adquirir el polimorfo tipo I que es mas económico, a pesar de tener que incorporar más excipientes y cambiar la vía de obtención de los comprimidos.

Introducción

El 80,85% de las formulaciones de ranitidina comercializadas en España, son especialidades genéricas^[1], la única diferencia entre ellas son los excipientes empleados. El estudio farmacotécnico de las distintas formulaciones de ranitidina en el mercado español permite conocer las diferentes manipulaciones y excipientes empleados por los laboratorios a la hora de enfrentarse a un fármaco clase III como es la ranitidina, de baja permeabilidad y alta solubilidad.

En principio los excipientes que pueden afectar más a la bioequivalencia para los fármacos de baja permeabilidad son los promotores de la absorción que aumentan su permeabilidad. Los excipientes empleados por cada marca dependerán principalmente del tipo de formulación que se realice ya que la obtención de los comprimidos se puede realizar por compresión con granulación previa o por compresión directa.

El estudio farmacotécnico de las distintas formulaciones de un mismo principio activo nos permite ampliar nuestro conocimiento sobre los diferentes excipientes empleados en el proceso de elaboración de la forma farmacéutica final, así como la influencia de estos en la disolución y biodisponibilidad del principio activo.

Los genéricos son un claro ejemplo de la importancia del estudio farmacotécnico en la industria farmacéutica, comparándolos entre sí podemos conocer las soluciones farmacotécnicas utilizadas para resolver los problemas que presenta la elaboración de comprimidos de un fármaco de baja permeabilidad como la ranitidina.

Ranitidina. Síntesis de la materia prima.

En el caso de la ranitidina existen dos formas polimórficas, conocidas como forma I y forma II^[2]. El uso de un cristal u otro repercute en las características farmacotécnicas, ya que las diferencias en la estructura cristalina pueden afectar a los parámetros físicoquímicos de la sustancia tales como solubilidad, coeficiente de disolución, densidad, dureza, forma, características ópticas y eléctricas, y espectros electromagnéticos. Las primeras formulaciones comercializadas usaban el cristal tipo II, más grande, duro y denso que el tipo I, y con mejores características de secado y filtración. Las diferencias entre la forma I y la II se reflejan en la densidad aparente y densidad aparente compactada. Las diferencias en la estructura molecular se observan a través del microscopio de luz polarizada (figura 1 y 2) y por técnicas como la espectroscopia IR, que son de mayor sensibilidad en la detección de cambios en la estructura molecular (figura 3).

Las rutas de síntesis empleadas en cada caso son diferentes. El proceso para producir la forma II es por cristalización de una solución de forma I en alcohol isopropílico. El polimorfo II presenta como ventaja respecto a la I que puede ser preparado y aislado usando ácido clorhídrico concentrado en lugar de cloruro de hidrógeno gas, que se requiere para la forma I^[3].

Actualmente, el mercado de genéricos en España integra una gran cantidad de principios activos, entre los que se encuentra la ranitidina. Aún que presenta una gran cantidad de registros, el mercado de genéricos en España los genéricos se sitúan aún lejos de la media europea^[4].

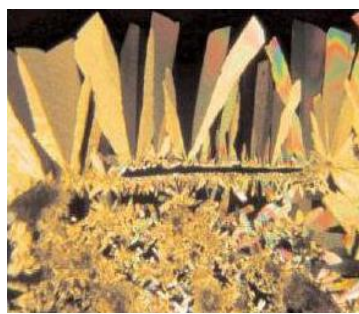
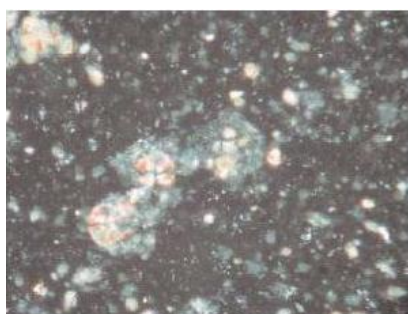


Figura 1. Cristales de Ranitidina forma I

Figura 2. Cristales de Ranitidina forma II

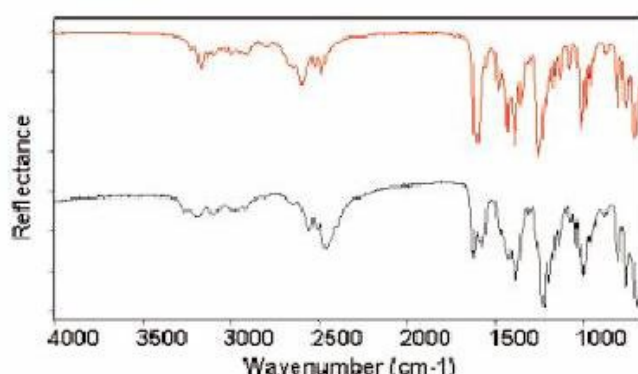


Figura 3. Espectro IR. Forma I. Forma II

La ranitidina se introdujo en 1981 y fue la prescripción más dispensada del mundo en 1988^[3]. Desde entonces ha sido sustituida en gran extensión por otros fármacos antiácidos. Fue desarrollada por Glaxo en un esfuerzo exitoso de Smith, Kline & French (GlaxoSmithKline) y se obtuvo por modificación de la estructura de la molécula de la cimetidina, antagonista de los receptores de histamina H_2 . La ranitidina presentó un mejor perfil de tolerancia, menores reacciones adversas, acción más prolongada y diez veces más actividad que la cimetidina, por lo que rápidamente la sustituyó. Actualmente se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de algunas organizaciones como la OMS, mientras que otras, como Médicos sin Fronteras, no la incluyen en sus listas y recomiendan omeprazol^[5]. En España se formula en gran

medida como formula magistral en forma de jarabe para los casos de reflujo gastroesofágico en niños de corta edad.

La AEMPS autorizó de manera sucesiva las tres presentaciones de Ranitidina de Glaxosmithkline, S.A. que se comercializan actualmente en España. Su nombre comercial es Zantac ^[1] :

- Zantac 10 mg/ml inyectable. Autorizado el 3 de Marzo de 1984.
- Zantac 150 mg comprimidos recubiertos con película. Autorizado el 15 de Octubre de 1982.
- Zantac 300 mg comprimidos recubiertos con película. Autorizado el 26 de Julio de 1988.

Medicamentos de referencia y estudio de bioequivalencia

Apartir de los años 90 aparecieron las primeras presentaciones genéricas de diferentes laboratorios como consecuencia del fin de la patente de Glaxosmithkline, S.A. sobre la ranitidina. A fecha de marzo de 2015, en España podemos encontrar 81 presentaciones en la AEMPS con la Ranitidina como principio activo, de las cuales 47 están comercializadas. De las formulaciones autorizadas y comercializadas el 80,85% son especialidades genéricas farmacéuticas ^[1].

Todos los equivalentes farmacéuticos genéricos deben cumplir los requisitos de bioequivalencia y biodisponibilidad estipulados por las Autoridades Sanitarias competentes:

Se define medicamento genérico^[6] como todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

En la práctica, los estudios de bioequivalencia son el método más apropiado para demostrar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticamente y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar igual que sus efectos, tanto en seguridad como en eficacia.

La guía *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*^[7], publicada el 14 de diciembre de 2000 por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), trata de definir, para productos con un efecto sistémico, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, así como establecer criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación a nivel de toda la Unión Europea; es decir, que los requisitos de los estudios de bioequivalencia son los mismos en España que en el resto de la Unión Europea. Se dividen en los siguientes puntos^[8].

1. Los participantes.
2. La formulación de referencia.
3. Tipo de diseño: suele ser aleatorio, cruzado y abierto.
4. Realización del estudio: Después de la administración del fármaco, se realizan extracciones de sangre a distintos tiempos (según la semivida de eliminación del fármaco) y se determinan las concentraciones del principio activo en sangre.

Los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que se determinan más frecuentemente para evaluar la bioequivalencia entre dos formulaciones son los siguientes: $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y AUC: este parámetro proporciona información acerca de la cantidad total de principio activo que llega al torrente circulatorio.

Dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma farmacéutica y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar en tal grado que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, se suponen serán esencialmente los mismos. Así, si se cumplen estos requisitos de bioequivalencia, los dos fármacos, el genérico y el de referencia, serán completamente intercambiables en el tratamiento de una enfermedad o síntoma.

5. Valoración de los resultados obtenidos: Se aceptan como bioequivalentes dos medicamentos con la misma composición cualitativa y cuantitativa, cuyas diferencias en los parámetros farmacocinéticos exigidos se encuentren: entre un \pm

20% (80-120%) para el parámetro farmacocinético AUC y C_{máx}. Estos intervalos no significan diferencias en las dosis, sino que son límites de bioequivalencia. Por lo tanto la variabilidad de hasta un 20% entre genéricos y marca de referencia carece de relevancia clínica terapéutica según la “Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Esto significa que hay un 20% de variabilidad en la absorción del fármaco^[7].

En cualquier caso, la calificación última de bioequivalente o no bioequivalente de una EFG con respecto a una especialidad original es ejercida por el director de la Agencia Española del Medicamento.

En determinadas situaciones se puede asegurar que un medicamento genérico es bioequivalente con un medicamento original sin la necesidad de tener que realizar estudios de bioequivalencia en humanos.

Cuando solicitan una exención a base del BCS (Biopharmaceutics Classification System) para estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata, los solicitantes deberán notar que los excipientes pueden afectar su solicitud o la documentación de su solicitud^[9].

A veces los excipientes pueden afectar la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco. Por lo general, el uso de excipientes que se encuentran actualmente en formas posológicas orales sólidas de IR (Immediate-Release) aprobadas por la FDA no afectará la velocidad ni el alcance de una sustancia medicamentosa altamente soluble y altamente permeable formulada en un producto de disolución rápida. Para respaldar una solicitud de bioexención, la cantidad de excipientes en el producto medicamentoso de IR deberá corresponder a la función prevista (p.ej., lubricante). Cuando se incluyen excipientes nuevos o cantidades atípicamente grandes de excipientes de uso común en una forma posológica sólida de IR, la Agencia podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un impacto en la BA del fármaco. Tal información puede proveerse con un estudio de BA relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia. Grandes cantidades de ciertos excipientes, como surfactantes (p.ej., polisorbato 80) y edulcorantes (p.ej., manitol o sorbitol) pueden modificar la permeabilidad de distintos principios activos^[10, 11].

La sustancia medicamentosa para la cual se solicita una exención deberá ser altamente soluble y altamente permeable. Los patrocinadores que soliciten bioexenciones a base del BCS deberán presentar los datos que respalden la alta solubilidad y permeabilidad.

Hay que recordar que la ranitidina es un fármaco tipo III, es decir con baja permeabilidad y alta solubilidad, por lo que en su caso los excipientes si podrían afectar a la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco. Por lo tanto en su caso no estaría la posibilidad de solicitar una exención.

Excipientes de comprimidos y bioequivalencia.

En la elaboración de comprimidos destacan algunos excipientes por su función^[11-13]:

- I. Diluyentes: son productos inertes que proporcionan el volumen adecuado al comprimido. En la actualidad, el uso de los diluyentes ha cobrado especial importancia en la elaboración de comprimidos por compresión.
- II. Disgregantes: actúan favoreciendo una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constitutivos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del principio activo, es una etapa fundamental en el proceso de disolución. Un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución.
- III. Aglutinantes: la utilización de estos excipientes en la elaboración de comprimidos obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a los comprimidos de modo que pueda resistir las manipulaciones posteriores a la compresión. La adición de aglutinantes puede ejercer una notoria influencia en las características de desintegración y disolución de los comprimidos, ya que la mayoría de las sustancias empleadas con este fin retrasan los tiempos de disgregación.
- IV. Lubricantes: se usan para mejorar la fluidez de los granulados y polvos e impedir la adhesión a los punzones de las máquinas de comprimir. A menudo son productos hidrofóbicos que en porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución. Uno de los agentes más utilizado es el estearato de magnesio, el cual puede enlentecer la disolución de muchos principios activos.
- V. Tensioactivos: aumentan la disgregación y la disolución de los principio activos. El efecto se debe a la mejor humectación de las partículas sólidas provocadas por la disminución del ángulo del contacto entre el agua y el sólido.

Objetivos

- Estudio de los excipientes de las distintas formulaciones genéricas de ranitidina comercializadas en el mercado español en el momento de la realización del trabajo.
- Análisis de los excipientes empleados y su función dentro de la formulación.
- Determinar la relación de los excipientes empleados con el método de elaboración.
- Describir las tendencias actuales de elaboración por parte de los laboratorios y las posibles causas.

Material y métodos.

Este trabajo se realizó durante un periodo comprendido entre mediados del 2014 y principios del 2015. En esta revisión bibliográfica se recopilaron los excipientes usados por cada laboratorio fabricante de formulaciones genéricas de ranitidina en el mercado español y se compararon entre sí. La fuente de datos utilizada fue la AEMPS, se elaboró una tabla en la que figuraba la composición en excipientes, el periodo de validez y el laboratorio titular de las EFG de ranitidina de 150 mg y 300 mg que presentaban la forma farmacéutica de comprimidos y que se encontraban comercializadas en el mercado español en ese momento. A partir de estos datos se numeraron los excipientes clasificándolos de acuerdo a sus funciones dentro de la formulación.

Se relacionaron las funciones de los excipientes relacionándolos con los diferentes métodos de elaboración de los comprimidos: compresión directa o compresión con un proceso previo de granulación. Estos datos se completaron con las fechas de autorización y el estado de comercialización de las presentaciones de comprimidos de ranitidina en el mercado español, haciendo una distinción entre laboratorios nacionales e internacionales.

Para completar los datos recopilados, se consultaron los cambios de precio de venta al público de ranitidina en la presentación de 150 mg 28 comprimidos registrados desde el año 2000 en el mercado español.

Resultados

Los excipientes empleados en las ranitidinas genéricas se recopilaron y se clasificaron atendiendo a sus propiedades obteniendo los siguientes grupos:

Excipientes del núcleo:

- Diluyentes: celulosa microcristalina, lactosa flas flot.
- Disgregantes: croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, copovidona y almidón de maíz.
- Aglutinantes: povidona, cera de carnauba y goma de xantan.
- Lubricantes: estearato de magnesio, talco, almidón de maíz y sílice.

El recubrimiento incluye:

- Polímeros de recubrimiento: hipromelosa.
- Humectantes: lauril sulfato sódico y aceite de ricino. Pueden mejorar la permeabilidad del principio activo en el tracto intestinal.
- Plastificantes: triacetato de glicerol, triacetina/citrato de trietilo, PEG 400, PEG 600, Macrogol 6000 y Macrogol 8000.
- Opacificantes: sílice coloidal y dióxido de titanio. El dióxido de titanio ejerce una acción blanqueante y recubre el comprimido evitando su degradación por la luz.
- Solventes: propilenglicol y agua desionizada.

Los laboratorios cuyos excipientes incluían disgregantes eran:

- 1) Croscarmelosa de sodio: Alter 300mg, Mylan 300mg, Ranbaxy 150 y 300mg, Sandoz 150 y 300mg y Qualigen 150 y 300mg.
- 2) Carboximetil almidón de sodio: Cinfa 150mg y 300mg, Lareq 150mg y 300mg, Mabo (tipo A de patata) 300mg, Pensa 150mg y 300mg, Ratiopharm 150mg y 300mg, Teva 150mg y 300mg y Vir (de patata sin gluten) 150mg y 300mg.
- 3) Almidón de maíz: Normon 150mg y 300mg
- 4) Copovidona: Kern 150 y 300mg.

Aquellos laboratorios cuyos excipientes con aglutinantes eran:

- 1) Povidona: Lareq 150mg y 300mg, Pensa 150mg y 300mg, Ratiopharm 150mg y 300mg, Teva 150mg y 300mg y Vir 150mg y 300mg.
- 2) Cera de carnauba: Tarbis Farma 150 y 300mg.

3) Goma de xantan: Qualigen 150 y 300mg.

La presencia de aglutinantes influye en una serie de excipientes del núcleo de la formulación. Su presencia indica una compresión con un proceso previo de granulación. Los aglutinantes y disgregantes previamente numerados, siempre aparecen de manera individual. En ninguna formulación aparecía más de un aglutinante o más de un disgregante. Respecto a los diluyentes, sucede lo mismo excepto en el caso de la ranitidina de Normon, que incluye dos diluyentes: celulosa microcristalina y lactosa flas flot, esto le permitió incluir como disgregante almidón de maíz que tiene un poder disgregante menor.

Las laboratorios que presentaban povidona como aglutinante en su composición son tanto nacionales como internacionales. Los internacionales son Ratiopharm, Teva y Apotex, los nacionales son Pensa Pharma e Industria Quimica y Farmaceutica Vir. Todos ellos presentan la misma composición y se encuentran comercializados, lo que varía son las fechas de las autorizaciones comercializadas. Su composición es: povidona como aglutinante en su composición, carboximetilalmidón sódico de patata como disgregante, celulosa microcristalina como diluyente y estearato de magnesio como lubricante. El recubrimiento contiene hipromelosa como polímero de recubrimiento, dióxido de titanio como opacificante y macrogol 6000 como plastificante.

Las fechas de las autorizaciones son mas antiguas en el caso de los laboratorios nacionales: 1999, los internacionales tienen fechas del 2000, 2008 y 2012. Se pueden consultar en las tablas 2 y 3 del anexo^[1].

Los otros dos aglutinantes nombrados anteriormente, cera de carnauba y goma de xantán, aparecen en el caso de la cera de carnauba en el recubrimiento y sin ningún disgregante en la formulación, y en el caso de la goma de xantán se emplea como aglutinante en combinación con la croscarmelosa sódica como disgregante.

Los laboratorios que presentaban aceite de ricino eran: Cinfa, Ranbaxy y Mabo, el único que contiene lauril sulfato sódico es Kern. Los dos actúan como tensioactivos y surfactantes, y en el caso de la ranitidina se emplean para aumentar su permeabilidad.

Varios laboratorios usan como disgregante la croscarmelosa de sodio, es importante destacar que en ningún caso aparece combinado dicho disgregante con la povidona. Alter es el único laboratorio nacional que comercializa actualmente un genérico de ranitidina con croscarmelosa sódica en su composición, sólo en la formulación de 300

mg. La ranitidina Alter, el Zantac y la ranitidina Coralen presentan las tres la misma composición, un diluyente (celulosa microcristalina), un lubricante (estearato de magnesio), un disgregante (croscarmelosa de sodio), sólo en la ranitidina de 300 mg; un polímero de recubrimiento (hipromelosa), un polvo de carga/opacificante (dióxido de titanio) y un plastificante/humectante en películas de recubrimiento (triacetato de glicerol). Aquellos con carboximetil almidón de sodio aparecen en combinación con povidona, excepto la formulación de Mabro para los comprimidos de 300mg.

Respecto al cambio de excipientes dentro de comprimidos de distinto peso de un mismo laboratorio, Mabro, Mylan, Glaxosmithkline y laboratorios Alter usan más disgregantes y diluyentes en las formulaciones de mayor peso que en las de 150mg, de echo, algunos disgregantes y diluyentes sólo aparecen en las formulaciones de 300mg: Mylan y Alter usan croscarmelosa sódica sólo en esta formulación, mientras las formulaciones de 150 mg no necesitan disgregantes presentando buena disolución y estabilidad.

Algunos laboratorios a lo largo de los años han cambiado los excipientes empleados y los procedimientos de obtención de los comprimidos, un ejemplo es Ratiopharm España, S.A. La formulación que se encuentra comercializada en la actualidad es la autorizada por la AEMPS en el 2008, que se comercializó durante cuatro años junto con la que el propio laboratorio había comercializado previamente en 1999 y que fue revocada definitivamente en el 2012. Destaca la introducción de un aglutinante y el cambio de disgregante, como se puede observar en la siguiente tabla (tabla 1). El recubrimiento en los dos casos era similar, con hipromelosa y dióxido de titanio.

Las fechas de las autorizaciones y revocaciones de las ranitidinas se consideraron importantes y se incluyen en el anexo.

Respecto a los precios de venta al público de la ranitidina, estos han bajando de manera considerable a lo largo de los años, en el año 2000 el precio de la presentación de 150 mg 28 comprimidos era de 12,15 euros^[14], su precio actual es de 3,89 euros. El 1 de Marzo del 2011 bajó de 5,90 a 4,18 euros, el 31 de Octubre de ese mismo año sufrió otra bajada a 3,90 euros, y en Septiembre del 2014 a 3,89 euros^[15]. En estos últimos 15 años su valor de venta al público ha disminuido el total de un 67,98%, obligando a cambios en los suministradores de la materia prima y a modificar los procesos de fabricación.

Tabla 1
RANITIDINA HIDROCLORURO RATIOPHARM ESPAÑA, S.A.

<u>FUNCIÓN DE LOS EXCIPIENTES</u>	<u>RANITIDINA RATIO 150/300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG AUTORIZADO 05/06/2008</u>	<u>RANITIDINA RATIOPHARM 150/300 MG COMPRIMIDOS EFG AUTORIZADO 01/06/1999 / REVOCADO 24/04/2012</u>
➤ <i>Excipientes del núcleo:</i>	➤ <i>Excipientes del núcleo:</i>	➤ <i>Excipientes del núcleo:</i>
<i>-Lubrificante, adsorbente.</i>		<i>-Sílice coloidal anhidra</i>
<i>-Diluyente</i>	<i>-Celulosa microcristalina</i>	<i>-Celulosa microcristalina</i>
<i>-Disgregante</i>	<i>-Carboximetil almidón sódico de patata</i>	<i>-Croscarmelosa sódica</i>
<i>-Aglutinante</i>	<i>-Povidona</i>	
<i>-Lubrificante, antiadherente</i>	<i>-Estearato de magnesio</i>	<i>-Estearato de magnesio</i>

Discusión

La tendencia actual como vía de síntesis para la obtención de la materia prima de ranitidina ha cambiado. Pasando de un proceso inicial patentado por Glaxosmithkline, S.A. que permite obtener el polimorfo II de ranitidina a nuevas rutas de síntesis que permiten obtener dos polimorfos diferentes, el I y el II. A partir del año 2000, con la aparición en el mercado de laboratorios genéricos, surgen nuevos proveedores de materia prima con nuevas rutas de síntesis apareciendo un polimorfo I y un polimorfo II. La existencia en el polimorfo II de una temperatura de fusión (140-144°C) superior a la del polimorfo I (134-140°C) podría afectar a su estabilidad, aunque en comprimidos las formulaciones de comprimidos con el polimorfo I o II presentan periodos de caducidad adecuados (2-3 años)^[1]. La utilización del polimorfo I o II parece que no afecta a su biodisponibilidad presentando bioequivalencias y biosimilitudes entre las formulaciones con el polimorfo I y el polimorfo II^[13,16]. Sin embargo los cristales del polimorfo I de ranitidina presenta peores características de fluidez^[3] que obligan a un proceso de granulación previa al la fabricación de los comprimidos.

Las continuas bajadas de precio desde el año 2000, de los comprimidos de ranitidina obliga a cambios en los suministradores de materia prima y en sus formulas cualitativas.

Tanto es así que en el año 2012 el propietario de la patente del polimorfo II propietario del medicamento innovador Zantac empieza a incluir en sus comprimidos de ranitidina también el polimorfo I. Resultándole más rentable el comprar esta ranitidina que sintetizar él su propia ranitidina (polimorfo II).

La primera formulación comercializada de ranitidina, Zantac, en el año 2000, presentaba el polimorfo II que le permitía obtener comprimidos mediante un proceso de compresión directa. En dicha formulación aparece como disgregante la croscarmelosa sódica. Los laboratorios que apostaron por este método de elaboración fueron dentro de los nacionales Alter, y dentro de los internacionales Mylan, Mundogen, Sandoz y Qualigen. Estas especialidades se caracterizan por presentar fechas de autorizaciones de la década de los años noventa o del 2000. De los anteriormente, Mundogen y Sandoz, ya no están comercializadas.

En todas las formulaciones estudiadas encontramos un mismo patrón; el empleo de un superdisgregante, empleando en las distintas formulaciones comerciales croscarmelosa sódica o carboximetil almidón sódico, dos superdisgregantes que facilitaran una rápida disgregación del comprimido^[17]. Es habitual en procesos de granulación emplear carboximetil almidón de sodio como superdisgregante intragranular. La presencia de carboximetil almidón junto con la povidona como agente aglutinante confirma que en estas formulaciones se realiza un proceso de compresión previa granulación. El empleo de un nuevo tipo de cristal de ranitidina con peores características de fluidez, explica la aparición de un mayor número de formulaciones que emplean en la fabricación de comprimidos un proceso de granulación previo con povidona, que puede producir retrasos en la velocidad de disolución de los comprimidos. El cambio a polimorfo I de ranitidina podría deberse en parte a la continua bajada de precios de venta, que obliga a los laboratorios a abaratar los costes de la materia prima.

Dentro de los laboratorios nacionales Alter fue el único en seguir la misma elaboración que Glaxosmithkline, S.A.. Otros, como Industria Química Y Farmaceutica Vir, S.A. y Pensa Pharma, S.A.U. apostaron por realizar una compresión con granulación previa incorporando en la formulación povidona como aglutinante. De los laboratorios comercializados en España actualmente, Vir y Pensa fueron los primeros autorizados con un aglutinante en su composición. La presencia de aglutinantes como la povidona pueden retrasar la velocidad de disolución produciendo en algunas formulaciones comerciales problemas de biosimilitud entre distintas formulaciones genéricas^[13]

Los laboratorios internacionales con aglutinantes en su composición presentan fechas de autorizaciones más recientes, todas posteriores al año 2000. Este dato junto con la revocación Ranbaxy y el cese de su comercialización y el de la de Sandoz, nos indica la posible tendencia por parte de los laboratorios de sustituir la compresión directa por compresión con granulación previa. En la tabla 2 que se adjunta en el apartado de resultados se observa como el laboratorio Ratiopharm España, S.A. en el año 2008 ya hizo este cambio: en la nueva autorización se introduce povidona como aglutinante, se elimina la sílice coloidal anhidra, que actúa como lubricante y adsorbente, y se sustituye la croscarmelosa sódica por otro disgregante, el carboximetil almidón sódico de patata. Las dos formulaciones se mantuvieron comercializadas durante 4 años conjuntamente, hasta que en el 2012 el laboratorio revocó la elaboración por compresión directa.

La bajada del PVP en los genéricos de ranitidina produce la aparición de un polimorfo I de ranitidina, más barato pero que obliga a realizar un proceso de granulación previa para obtener los comprimidos de ranitidina. Estos comprimidos obtenidos por granulación previa presentan una disolución ligeramente más lenta pero son bioequivalentes al fármaco de referencia Zantac. Presentando una buena estabilidad de 2 o 3 años^[1].

Conclusiones

Antes de la aparición de los genéricos de ranitidina (1999) existía un proceso de obtención de ranitidina materia prima patentado por Glaxosmithkline, S.A. que permite obtener el polimorfo II. Desde el año 2000 aparecen distintos laboratorios genéricos que presentan una bioequivalencia empleando como materia prima este mismo polimorfo II, obteniendo los comprimidos mediante un proceso de compresión directa.

Con las distintas bajadas de precios entre el año 2000-2015, aparecen procesos de síntesis de la materia prima menos costosos pero que dan como resultado una ranitidina materia prima cristalizada como polimorfo I. Estas bajadas de precio obligan a los distintos laboratorios a comprar materias primas más baratas que se identifican por el polimorfo I. Así Zantac propietario de la patente del proceso de síntesis del polimorfo II, pasado el año 2012 incluye en su formulación el polimorfo I confirmando que compra una materia prima a menor precio de lo que le cuesta sintetizar la suya (polimorfo II).

Las peores características de fluidez de este polimorfo I de ranitidina posiblemente obligan a una elaboración de comprimidos con un proceso de granulación previa. Muchos de los laboratorios que presentan una ruta de compresión con granulación previa presentan fechas de autorizaciones de comercialización posteriores, debido posiblemente a la utilización del polimorfo I de ranitidina.

Existen distintos trabajos donde se observa que no existen diferencias entre el polimorfo I y II de la ranitidina ni en la biodisponibilidad ni en la estabilidad. Sin embargo, entre el año 2008 y la actualidad muchos laboratorios cambian el suministrador de ranitidina presentando el polimorfo I, sus características de fluidez y compresibilidad le obligan a incluir un proceso de compresión con una granulación previa.

Debemos recordar que los cambios en la materia prima o en la composición deben pedir una renovación de la autorización. Un cambio en la materia prima es el uso de cristales de ranitidina tipo I en vez de cristales tipo II, el cristal tipo I tiene menos pasos en sus etapas de síntesis pero peores características farmacotécnicas de fluidez y compresibilidad, sin influir ni en la bioequivalencia ni en la estabilidad. El uso del cristal tipo I dificulta el proceso de compresión directa, y obliga a los laboratorios con dicha materia prima, a realizar una granulación previa.

El cambio en el método de obtención de los comprimidos es importante, ya que hay que tener en cuenta que la granulación puede disminuir la velocidad de disolución, al descender la concentración de fármaco disuelto, la permeabilidad, que en el caso de la ranitidina ya es baja, empeoraría y repercutiría en la absorción final, disminuyendo la biodisponibilidad del fármaco.

Los trabajos de Kortejärvi H y col., (2005)^[13] muestran que los genéricos de ranitidina son bioequivalentes frente al fármaco de referencia (Zantac). Sin embargo la gran cantidad de cambios tanto en la materia prima, como en el proceso de fabricación producen cambios importantes de velocidad de disolución (biosimilitud), al comparar los genéricos con perfiles más extremos entre sí en lugar de compararlos con el fármaco de referencia. Estas diferencias en la biosimilitud podrían modificar algún parámetro de bioequivalencia entre estos genéricos extremos. Futuros estudios serán necesarios para evaluar la posibilidad de que no exista bioequivalencia entre los dos genéricos límites.

Bibliografía

- [1] CIMA AEMPS. *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios*. <http://www.aemps.gob.es/cima/> (último acceso 28 de mayo 2015).
- [2] Gutiérrez Coronado V, Torrado Durán G, García Torrent J. *Desarrollo de una formulación de Ranitidina HCl Forma II*. Trabajo de Fin de Master. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá. 2012.
- [3] Rosado Magaña, LS. *Monografía Ranitidina*. TFG. Universidad Autónoma De Yucatán. Universidad de Química. Mérida, Yucatán, México. 2010.
- [4] AESEG. Medicamentos genéricos en España. Patronal de industria Farmacéutica de Medicamentos Genéricos en España. <http://www.aeseg.es/es/medicamentos-genericos-en-espana> (último acceso 28 de mayo 2015).
- [5] Pinel J, Naboulet C, Weiss F, Henkens M, Grouzard V (eds.) *Medicamentos esenciales. Guía práctica de utilización*. Médicos sin fronteras 13ª ed. Paris; 2013.
- [6] BOE nº. 178, de 27 de julio de 2006, págs. 28122-28165.
- [7] Guía de investigación y bioequivalencia. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98. Londres, 20 de Junio del 2010. European Medicines Agency.
- [8] *Estudios de bioequivalencia y medicamentos genéricos*. Kern Pharma. Disponible en: <http://www.kernpharma.com/descargas/sobre-genericos.pdf> (último acceso 28 de mayo 2015).
- [9] *Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. Guía para la industria*. Orientación, cumplimiento e información reglamentaria. Orientación de fármacos. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Montgomery County, Maryland. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.html> (último acceso 28 de mayo 2015).
- [10] Ginski M.J, Taneja R, Polli J.E. Prediction of Dissolution-Absorption Relationships from a Continuous Dissolution/Caco-2 System. *AAPS Pharmsci*. 1999; 1 (3): 1-12.
- [11] Chen M, Sadrieh N, Yu L. Impact of Osmotically Active Excipients on Bioavailability and Bioequivalence of BCS Class III Drugs. *The AAPS Journal*. 2013; 15(4): 1043-1050.

- [12] *Efecto de los coadyuvantes y excipientes*. Biblioteca digital de la Universidad de Chile. Disponible en: http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html (último acceso mayo 2015).
- [13] Kortejärvi H, Yliperttula M, Dressman J.B, Junginger H.E, Midha K.K, Shah V.P, Barends D.M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 2005; 94 (8): 1617-1625.
- [14] «BOE» Sección: III. Otras disposiciones. Departamento: Ministerio de Sanidad y Consumo. 177: 26538-26549. 25 de julio de 2000.
- [15] Programa informático Farmatic. Farmasoft® Licencia 2015.
- [16] Chieng N, Rades T, Saville D. Formation and physical stability of the amorphous phase of ranitidine hydrochloride polymorphs prepared by cryo-milling. *Eur. J. Pharm. and Biopharmaceutics*. 2008; 68: 771–780.
- [17] Shah N, Parmar S, Patel N, Patel K.R. Formulation and development of fast disintegrating tablets using ranitidine HCl as a model drug. *J. Pharm. Sci. Bio. Research*. 2011; 1 (1): 65-70.

Anexo

Tabla 2

Laboratorios internacionales con comprimidos de 150 y 300mg autorizados en España que presentan povidona como aglutinante en su composición.

Ranitidina 150mg 300mg	Ranitidina Ratio Ratiopharm España, S.A.	Ranitidina Teva Teva Pharma S.L.U.	Ranitidina Lareq Apotex España S.L.
Primera autorización /renovación de la autorización	150 y 300mg: 2008	150 y 300mg: 2008 y 2012	150mg: 2000 300mg: 2000 y 2003
Estado actual	COMERCIALIZADO		28 comp: COMERCIALIZADO

Tabla 3

Laboratorios nacionales con comprimidos de 150 y 300mg autorizados en España que presentan povidona como aglutinante en su composición.

Ranitidina 150mg y 300mg	Pensa Pharma, S.A.U	Industria Quimica Y Farmaceutica Vir, S.A.
Primera autorización/renovación de la autorización	1999 / 2004	1999
Estado actual	COMERCIALIZADO: 28 comprimidos	COMERCIALIZADO: 14/ 28/ 500 comprimidos

Tabla 4

Laboratorios internacionales con comprimidos de 150 y 300mg de Ranitidina que presentan croscarmelosa de sodio en su formulación.

Ranitidina 150mg y 300mg	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Ranbaxy Limited Ranitidina Mundogen	Sandoz Farmaceutica, S.A.	Ranitidina Toriol Qualigen
Primera autorización /renovación de la autorización	150 y 300mg: 1998	150 y 300mg: Autorizado en 1997 y revocado en 2010	2002	1998
Estado actual	Comercializado	No comercializado	No comercializado	Comercializado

Tabla 5

Comparativa de Ranitidina Alter con Zantac y Ranitidina Coralen.

Laboratorio	Glaxosmithkline , S.A.	Laboratorios Alter, S.A.	
Ranitidina 150mg y 300mg	Zantac	Ranitidina CORALEN	Ranitidina ALTER
Primera autorización /renovación de la autorización	1982	1988 REVOCADO: 2013	2000
Estado actual	Comercializado	No comercializado	comercializado